

Impacto da Combinação de Terapêutica Farmacológica na Mortalidade em Doentes com Síndrome Coronária Aguda [83]

ANA TERESA TIMÓTEO, ANTÓNIO FIARRESGA, JOANA FELICIANO, NUNO PELICANO, LURDES FERREIRA,
JOSÉ ALBERTO OLIVEIRA, JOSÉ SERRA, RUI FERREIRA, JORGE QUININHA[†]

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Marta, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2006; 25 (12): 1109-1118

RESUMO

Introdução: A estratificação de risco clássica após enfarte agudo do miocárdio baseia-se habitualmente na extensão da lesão miocárdica e nas suas consequências clínicas. No entanto, actualmente, as estratégias terapêuticas farmacológicas e invasivas são cada vez mais agressivas, com o objectivo de alterar o curso da doença.

Objectivos: Avaliar se o número de fármacos administrados após síndrome coronária aguda, pode influenciar a sobrevivência dos doentes, com base na demonstração prévia do benefício individual de cada fármaco em ensaios aleatorizados recentes.

Métodos: Estudo retrospectivo de 368 doentes consecutivos admitido na nossa UCI durante 2002 por síndrome coronária aguda. Foi atribuído a cada doente um *score* de 1 a 4 de acordo com o número total de fármacos de prevenção secundária administrados - anti-agregantes plaquetários, bloqueadores beta, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e estatinas - independentemente do modo de associação. Foi avaliada a ocorrência de morte no seguimento aos 30 dias.

Resultados: A idade média dos doentes foi de 65 ± 13 anos, 68% sexo masculino e 43% com enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST. A mortalidade aos 30 dias do *score* 1 ao 4 foi de 36,8%, 15,6%, 7,8% e 2,5%, respectivamente ($p < 0,001$). A utilização de apenas 1 ou 2 fármacos condicionou um aumento significativo de risco de ocorrência de morte aos 30 dias (OR 4,1, IC 95% 1,69-9,93, $p = 0,002$), corrigido para as restantes variáveis. Ocorreu uma redução de risco de 77% com a

ABSTRACT

Impact of combination medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes

Introduction: Conventional risk stratification after acute myocardial infarction is usually based on the extent of myocardial damage and its clinical consequences. However, nowadays, more aggressive therapeutic strategies are used, both pharmacological and invasive, with the aim of changing the course of the disease.

Objectives: To evaluate whether the number of drugs administered can influence survival of these patients, based on recent clinical trials that demonstrated the benefit of each drug for survival after acute coronary events.

Methods: This was a retrospective analysis of 368 consecutive patients admitted to our ICU during 2002 for acute coronary syndrome. A score from 1 to 4 was attributed to each patient according to the number of secondary prevention drugs administered - antiplatelets, beta blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins - independently of the type of association. We evaluated mortality at 30-day follow-up.

Results: Mean age was 65 ± 13 years, 68% were male, and 43% had ST-segment elevation acute myocardial infarction. Thirty-day mortality for score 1 to 4 was 36.8%, 15.6%, 7.8% and 2.5% respectively ($p < 0.001$). The use of only one or two drugs resulted in a significant increase in the risk of death at 30 days (OR 4.10, 95% CI 1.69-9.93, $p = 0.002$), when corrected for other variables. There was a 77% risk reduction associated with the use of three or four vs. one or

utilização de 3 ou 4 fármacos. Os outros preditores independentes de morte foram a presença de diabetes *mellitus*, a classe Killip na admissão e a presença de insuficiência renal.

Conclusão: A utilização de um maior número de fármacos de prevenção secundária em doentes com síndrome coronária aguda associou-se a uma melhoria na sobrevivência. O *score* dos 4 fármacos é um poderoso preditor de mortalidade aos 30 dias.

Palavras-Chave

Fármacos; Síndrome Coronária Aguda; Prognóstico

two drugs. The other independent predictors of death were diabetes, Killip class on admission and renal insufficiency.

Conclusions: The use of a greater number of secondary prevention drugs in patients with acute coronary syndromes was associated with improved survival. A score of 4 was a powerful predictor of mortality at 30-day follow-up.

Key words

Drugs; Acute coronary syndrome; Prognosis

INTRODUÇÃO

A síndrome coronária aguda define uma entidade muito ampla, que engloba o enfarte agudo do miocárdio com e sem elevação do segmento ST e a angina instável. Para esta entidade, têm sido efectuados diversos estudos aleatorizados de terapêutica farmacológica nos últimos anos, com o objectivo de melhorar não só a sobrevivência mas também a qualidade de vida. Têm vindo a ser desenvolvidas recomendações internacionais para a terapêutica destas situações com base na evidência clínica⁽¹⁻⁴⁾. Esta inclui a terapêutica com anti-agregantes plaquetários, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores beta e estatinas.

Na prática clínica, é por vezes difícil implementar estas recomendações, quer seja pela gravidade clínica do quadro com ocorrência de morte muito precoce no decurso da evolução, não permitindo iniciar estes fármacos, mas também por outras razões que se prendem com o facto de alguns doentes terem contra-indicações para estes fármacos ou porque a condição hemodinâmica do doente não permite a introdução do fármaco. Foi nosso objectivo demonstrar que o seguimento estrito das recomendações permite uma melhoria efectiva da sobrevivência.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo em 368 doentes

INTRODUCTION

Acute coronary syndrome (ACS) is a wide-ranging term that includes ST- and non-ST segment elevation myocardial infarction and unstable angina. Several randomized studies of pharmacological therapy have been performed in recent years with the aim of improving not only survival after ACS but also quality of life. International guidelines for its management have been developed on the basis of clinical evidence⁽¹⁻⁴⁾, which include therapy with antiplatelets, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), beta-blockers and statins.

In clinical practice, it is sometimes difficult to implement these guidelines, either because the severity of the clinical setting results in death before drug therapy can be initiated, or because some patients have contraindications for such drugs or the patient's hemodynamic status does not allow their use. Our objective was to demonstrate that strict adherence to guidelines leads to an improvement in survival.

METHODS

This was a retrospective study of 368 consecutive patients admitted to our intensive care unit during 2002 for an acute coronary syndrome with or without ST-segment elevation. Diagnostic criteria included one or more of the following: symptoms consistent with angina, electrocardiographic alterations suggestive of ischemia, or elevated cardiac biomarkers. A

admitidos na nossa Unidade de Cuidados Intensivos durante o ano de 2002 por síndrome coronária aguda (com e sem elevação do segmento ST). Os critérios de diagnóstico incluíram um ou mais dos seguintes critérios: sintomas consistentes com *angor pectoris*, alterações electrocardiográficas sugestivas de isquémia ou elevação dos biomarcadores cardíacos. Um diagnóstico final de enfarte do miocárdio requereu a elevação da creatina quinase ou da troponina.

Foram colhidos dados demográficos dos doentes (idade e sexo), assim como dados referentes aos factores de risco para doença coronária (hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, dislipidémia e tabagismo) e história prévia de doença coronária (enfarte, angioplastia coronária percutânea ou cirurgia de revascularização miocárdica). Foi também obtida, por consulta dos processos clínicos, informação relativa aos dados clínicos na admissão, fármacos efectuados durante o internamento e procedimentos de angioplastia coronária percutânea ou cirurgia de revascularização miocárdica. Insuficiência renal na admissão foi definida como uma creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl. Os dados referentes à mortalidade aos 30 dias foram obtidos por consulta do processo clínico ou através de contacto telefónico.

Segundo as recomendações internacionais, os fármacos com indicação para administração a doentes com síndrome coronária aguda são os anti-agregantes plaquetários, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadora beta e estatinas^(1,2). Foi criado um *score* composto pelo número de fármacos em curso à data da alta/evento (o que ocorrer primeiro).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As características basais foram expressas em percentagens para as variáveis categóricas e em média e desvio padrão para as variáveis contínuas. Foi efectuada análise de sobrevivência pelas curvas de Kaplan-Meier e pelo teste de Log-rank. Foi também efectuada análise multivariada de regressão logística para identificar os preditores independentes de mortalidade aos 30 dias de seguimento, incluindo nesta análise apenas as variáveis

definitive diagnosis of myocardial infarction required elevated creatine kinase or troponin.

The patients' demographic data (age and gender) were recorded, together with information on coronary disease risk factors (hypertension, diabetes, dyslipidemia and smoking) and previous history of coronary disease (infarction, percutaneous coronary angioplasty or surgical revascularization). Information was also obtained from clinical records on clinical data at admission and drug therapy during hospital stay, as well as on percutaneous coronary angioplasty or surgical revascularization. Renal insufficiency at admission was defined as serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl. Data on 30-day mortality was obtained from clinical records or by telephone contact.

According to international guidelines, the drug classes indicated for patients with acute coronary syndrome are antiplatelets, ACEIs, beta-blockers and statins. A score was attributed to each patient based on the number of drugs being administered at the time of discharge or of an event, whichever occurred first.

STATISTICAL ANALYSIS

Baseline characteristics were expressed as percentages for categorical variables and as means and standard deviations for continuous variables. Survival was analyzed by Kaplan-Meier curves and by the log-rank test. Multivariate logistical regression analysis was also performed to identify independent predictors of mortality at 30-day follow-up, including only variables that showed potential statistical significance in univariate analysis ($p < 0.10$). Results with $p < 0.05$ were considered statistically significant. The statistical program used was SPSS version 11.0 (Chicago, Illinois).

RESULTS

Patients' baseline characteristics according to their score are shown in *Table I*. Mean age was 65 ± 13 years and 68% were male. In the study population, 64% were hypertensive, 33% smokers, 27% diabetics, and 46% had dyslipidemia. With regard to history of coronary disease, 21% had previous myocardial infarction,

Tabela I

Características basais para os 4 grupos.

Table I

Baseline characteristics of the four groups

| (%) | (%) | Score 1 n=19 | Score 2 n=64 | Score 3 n=167 | Score 4 n=118 |
|------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| Idade (anos) | Age (years) | 70±14 | 67±15 | 67±13 | 61±13 |
| Sexo masculino | Male | 58 | 66 | 65 | 75 |
| Factores de risco | Risk factors | | | | |
| HTA | HT | 68 | 52 | 69 | 64 |
| Tabagismo | Smoking | 32 | 33 | 27 | 41 |
| Diabetes | Diabetes | 32 | 22 | 29 | 25 |
| Dislipidemia | Dyslipidemia | 21 | 36 | 47 | 53 |
| Antecedentes | History | | | | |
| Enfarte | Infarction | 16 | 22 | 23 | 19 |
| ICP | PCI | 5 | 8 | 10 | 11 |
| CABG | CABG | 0 | 5 | 7 | 3 |
| Apresentação | Presentation | | | | |
| Elevação ST | ST-elevation | 26 | 42 | 39 | 53 |
| Killip ≥ 2 | Killip ≥II | 32 | 27 | 22 | 13 |
| Killip 4 | Killip IV | 11 | 5 | 2 | 1 |
| Insuficiência renal | Renal insufficiency | 32 | 20 | 21 | 59 |
| ICP | PCI | 32 | 44 | 49 | 69 |
| CABG | CABG | 0 | 3 | 2 | 3 |
| Mortalidade hospitalar | In-hospital mortality | 26 | 16 | 7 | 3 |
| Mortalidade 30 dias | 30-day mortality | 37 | 16 | 8 | 3 |

HTA: hipertensão arterial; ICP: intervenção coronária percutânea; CABG: cirurgia de revascularização miocárdica

HT: hypertension; PCI: percutaneous coronary intervention; CABG: coronary artery bypass grafting

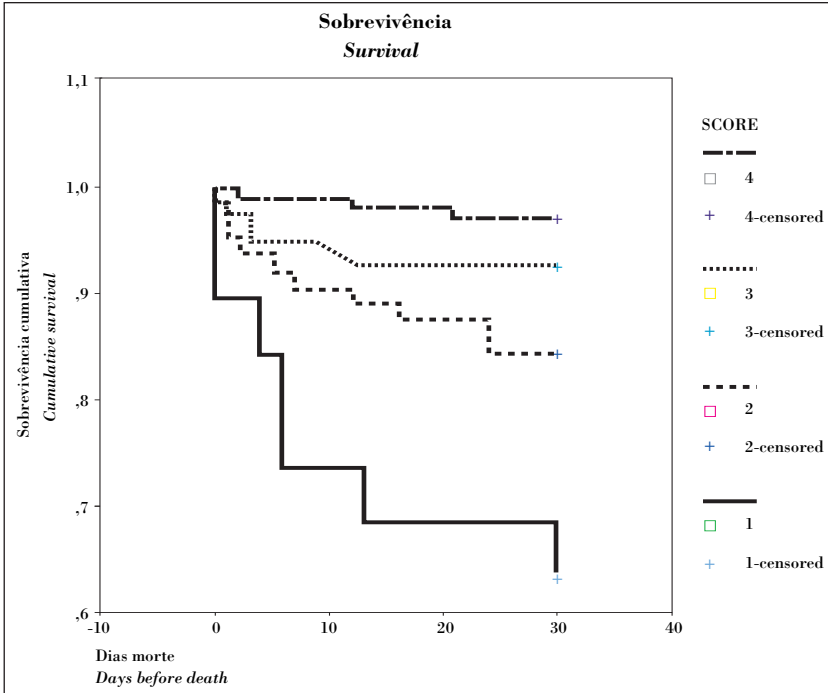


Figura 1. Curva de sobrevivência aos 30 dias (Kaplan-Meier) para os 4 grupos, por score considerado.

Figure 1. 30-day survival curves (Kaplan-Meier) for the four groups according to score

com valor estatístico potencialmente significativo na análise univariada ($p < 0,10$). Considerámos estatisticamente significativos os resultados com valor de $p < 0,05$. O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 11.0 (Chicago, Illinois).

RESULTADOS

As características basais dos doentes por *score* estão registadas na *tabela I*. A idade média foi de 65 ± 13 anos, 68% sexo masculino. Nesta população, 64% dos doentes eram hipertensos, 33% fumadores, 27% diabéticos e 46% tinham dislipidémia. Em relação aos antecedentes de doença coronária, 21% tinham antecedentes de enfarte do miocárdio, 10% de angioplastia coronária percutânea e 5% de cirurgia de revascularização miocárdica. Relativamente aos dados da admissão, 43% dos doentes apresentaram-se como enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, 80% em classe Killip I - II e 17% com insuficiência renal.

Cerca de 50% dos doentes foram submetidos a angioplastia coronária percutânea. A utilização de anti-agregantes plaquetários à data da alta hospitalar foi de 99,7%, bloqueadores beta 54%, inibidores da enzima de conversão da angiotensina 72% e estatinas de 79%. A mortalidade total aos 30 dias foi de 9%.

A utilização de 1 até 4 fármacos traduziu-se por uma melhoria da sobrevivência aos 30 dias (*Figura 1*), com taxas de mortalidade de 36,8%, 15,6%, 7,8% e 2,5%, respectivamente. Por análise das curvas de sobrevivência obteve-se um Log-rank com $p < 0,001$. Nos doentes que fizeram 3 e 4 fármacos, a redução de risco de morte foi de 77% (OR 0,23, IC 95% 0,11-0,48, $p < 0,001$). Na análise univariada, as variáveis com significado estatístico potencialmente significativo foram a idade, diabetes *mellitus*, dislipidémia, classe Killip na admissão, intervenção coronária percutânea no internamento e *score* 1/2 (*Tabela II*), variáveis estas que foram incluídas no modelo de análise de regressão logística. Por análise multivariada, os preditores independentes de prognóstico foram a diabetes *mellitus*, classe Killip ≥ 2 na admissão, insuficiência renal na admissão e *score* 1/2 (*Tabela III*).

10% percutaneous coronary angioplasty, and 5% surgical revascularization. At admission, 43% of the patients presented ST-segment elevation myocardial infarction, 80% were in Killip class I or II, and 17% had renal insufficiency.

Around 50% of the patients underwent percutaneous coronary angioplasty. On discharge, 99.7% were being treated with antiplatelets, 54% with beta-blockers, 72% with ACEIs and 79% with statins. Overall mortality at 30 days was 9%.

The use of one to four drugs led to improved 30-day survival (*Figure 1*), with mortality rates of 36.8%, 15.6%, 7.8% and 2.5% respectively. Analysis of survival curves by the log-rank test showed $p < 0.001$. There was a 77% reduction in risk of death (OR 0.23, 95% CI 0.11-0.48, $p < 0.001$) for patients taking three or four drugs. In univariate analysis, the variables with potential statistical significance were age, diabetes, dyslipidemia, Killip class at admission, percutaneous coronary intervention during hospitalization and a score of 1 or 2 (*Table II*). These were also included in the model of multivariate logistical regression analysis, which showed that diabetes, Killip class $\geq II$ at admission, renal insufficiency, and a score of 1 or 2 were independent predictors of prognosis (*Table III*).

Table II

Univariate analysis – variables with potential statistical significance ($p < 0.10$)

| Variable | OR (95% CI) | p |
|----------------------------|--------------------|--------|
| Age | 1.06 (1.02-1.10) | 0.001 |
| Diabetes | 4.40 (2.11-9.17) | <0.001 |
| Dyslipidemia | 0.41 (0.19-0.91) | 0.03 |
| Killip class $\geq II$ | 10.64 (4.87-23.24) | <0.001 |
| Renal insufficiency | 8.15 (3.83-17.36) | <0.001 |
| Score 1/2 | 4.33 (2.08-9.02) | <0.001 |
| PCI during hospitalization | 0.54 (0.26-1.12) | 0.098 |

PCI: percutaneous coronary intervention

Table III

Multivariate analysis - independent predictors of 30-day mortality

| Variable | OR (95% CI) | p |
|------------------------|-------------------|--------|
| Diabetes | 2.79 (1.09-7.13) | 0.032 |
| Killip class $\geq II$ | 4.61 (1.80-11.82) | 0.001 |
| Renal insufficiency | 5.33 (2.21-12.88) | <0.001 |
| Score 1/2 | 4.01 (1.69-9.93) | 0.002 |

Tabela II

Análise univariada - variáveis com valor estatístico potencialmente significativo (p< 0,10).

| Variável | OR (IC 95%) | p |
|--------------------------|--------------------|--------|
| Idade | 1,06 (1,02-1,10) | 0,001 |
| Diabetes <i>mellitus</i> | 4,40 (2,11-9,17) | <0,001 |
| Dislipidemia | 0,41 (0,19-0,91) | 0,03 |
| Classe Killip ≥ 2 | 10,64 (4,87-23,24) | <0,001 |
| Insuficiência renal | 8,15 (3,83-17,36) | <0,001 |
| Score 1/2 | 4,33 (2,08-9,02) | <0,001 |
| ICP no internamento | 0,54 (0,26-1,12) | 0,098 |

ICP: intervenção coronária percutânea

Tabela III

Análise multivariada - preditores independentes de mortalidade aos 30 dias.

| Variável | OR (IC 95%) | p |
|--------------------------|-------------------|--------|
| Diabetes <i>mellitus</i> | 2,79 (1,09-7,13) | 0,032 |
| Classe Killip ≥ 2 | 4,61 (1,80-11,82) | 0,001 |
| Insuficiência renal | 5,33 (2,21-12,88) | <0,001 |
| Score 1/2 | 4,01 (1,69-9,93) | 0,002 |

DISCUSSÃO

A prevalência da doença cardio-vascular continua a aumentar e é uma causa significativa de morbilidade e mortalidade. Nos últimos anos, têm sido desenvolvidas várias terapêuticas farmacológicas com eficácia já demonstrada na redução da mortalidade e morbilidade no contexto de doença cardio-vascular. Estes agentes incluem os anti-agregantes plaquetários, estatinas, bloqueadores beta-adrenérgicos e os IECA, que individualmente são eficazes em prevenção secundária. Quando associados, poderão ser ainda mais eficazes. No entanto, e apesar das provas demonstradas de benefício, continuam ainda a ser insuficientemente utilizados na prática clínica.

O registo Euro Heart Survey das Síndromas Coronárias Agudas, efectuado no âmbito da Sociedade Europeia de Cardiologia, permitiu constatar a realidade europeia em termos de tratamento das síndromas coronárias agudas⁽⁵⁾. Constatou-se que em populações representativas da realidade clínica, e comparando a síndrome coronária aguda com e sem elevação do segmento ST, a utilização em internamento de ácido acetil-salicílico foi de 93% vs. 88,5%, ticlopidina 13,5%

DISCUSSION

Cardiovascular disease prevalence is increasing and is a major cause of morbidity and mortality. In recent years, various drugs have been developed with proven efficacy in reducing mortality and morbidity. These include antiplatelets, statins, beta-blockers and ACEIs, which are effective for secondary prevention, and can be even more effective when combined. Nevertheless, despite the proven benefits, they are still underused in clinical practice.

The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes analyzed the situation in Europe and the Mediterranean basin regarding treatment of ACS⁽⁵⁾. It found that, in populations representative of real clinical conditions and comparing patients with ST- and non-ST elevation ACS, aspirin was used in 93% vs. 88.5% respectively, ticlopidine in 13.5% vs. 11.2%, clopidogrel in 23.3% vs. 16.6%, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in 19.6% vs. 10.0%, ACEIs in 62.1% vs. 55.8%, beta-blockers in 77.8% vs. 76.6% and statins in 49.2% vs. 50.6%. There is thus considerable room for improvement in adherence to international guidelines. In our study, contemporary with the Euro Heart Survey, beta-blockers were used less, but the rate of use of ACEIs and statins was noticeably higher.

Many studies have demonstrated the benefit of statins in ACS, not only their lipid-lowering properties but also their effects on platelets, inflammation, endothelial function, and the stability of atherosclerotic plaque. From the early 1990s, statins played an important role in secondary prevention, particularly after the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)⁽⁶⁾, the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Study⁽⁷⁾, and the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study⁽⁸⁾, in which secondary prevention with simvastatin and pravastatin was shown to reduce ischemic events. More recently, the Heart Protection Study (HPS)⁽⁹⁾, the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACLE) study⁽¹⁰⁾ and the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)⁽¹¹⁾ have strengthened the evidence for the clinical benefits of statins in a wide range of patients at high risk for coronary disease. The ASCOT trial showed a reduction of 21% in

vs. 11,2%, clopidogrel 23,3% vs. 16,6%, antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa 19,6% vs. 10,0%, IECA 62,1% vs. 55,8%, bloqueadores beta 77,8% vs. 76,6% e estatinas 49,2% vs. 50,6%, respectivamente. Assim, e de acordo com as recomendações internacionais, existe ainda uma grande necessidade de melhoria. Na nossa população (contemporânea com o registo do Euro Heart Survey), os bloqueadores beta foram menos utilizados, mas a taxa de utilização de IECAs e estatinas foi claramente superior.

Muitos estudos têm demonstrado o benefício das estatinas nas síndromas coronárias agudas, não só pelo seu efeito hipolipemiante, mas também por outros efeitos benéficos relacionados com as plaquetas, inflamação, função endotelial e estabilidade da placa aterosclerótica. Desde o início da década de 90, que as estatinas demonstraram ter um papel importante na prevenção secundária, particularmente após o *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S)⁽⁶⁾, o *Cholesterol and Recurrent Events Study* (CARE)⁽⁷⁾ e o *Long-Term Interventions with Pravastatin in Ischemic Disease study* (LIPID)⁽⁸⁾, nos quais, a utilização da simvastatina e pravastatina em prevenção secundária, permitiu redução significativa de eventos isquémicos. Mais recentemente, o *Heart Protection Study* (HPS)⁽⁹⁾, o *Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering* (MIRACL)⁽¹⁰⁾ e o *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Study* (ASCOT)⁽¹¹⁾, vieram reforçar as evidências para os benefícios clínicos das estatinas numa gama larga de doentes de alto risco para doença coronária. O estudo ASCOT mostrou uma redução de 21% de eventos cardiovasculares totais e de 29% nos eventos coronários totais com a utilização de atorvastatina. O estudo MIRACL, em doentes com síndromas coronárias agudas, mostrou que a atorvastatina quando iniciada precocemente após síndrome coronária aguda, reduz os eventos (morte, enfarte do miocárdio não fatal, paragem cardíaca ou isquémia recorrente) em 16%, particularmente à custa da redução de isquémia sintomática recorrente (redução de 26%).

Os anti-agregantes plaquetários têm um benefício demonstrado já há vários anos, no contexto de síndromas coronárias agudas, pela meta-análise do *Anti-Thrombotic Trialists Collaboration*⁽¹²⁾.

Também os IECAs, já bastante estudados, mas

overall cardiovascular events and of 29% in total coronary events with atorvastatin. The MIRACLE study showed that atorvastatin, if initiated early after an acute coronary syndrome, reduces events (death, nonfatal myocardial infarction, cardiac arrest and recurrent ischemia) in 16% of ACS patients, in particular recurrent symptomatic ischemia (26% reduction).

Antiplatelet therapy was shown to be beneficial in ACS a few years ago in a meta-analysis by the Antithrombotic Trialists' Collaboration⁽¹²⁾.

The importance of ACEIs, which have been comprehensively studied, was recently confirmed in the context of coronary disease by the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study⁽¹³⁾ and the EUROPA study (European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease)⁽¹⁴⁾, which showed that the use of ramipril and perindopril respectively led to reduction of cardiovascular events in patients at high risk or with established coronary disease.

Similarly, beta-blockers helped reduce mortality, nonfatal infarction and heart failure in the Carvedilol Post-Infarction Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN)⁽¹⁵⁾ and the Cardiac Insufficiency Bisoprolol (CIBIS)⁽¹⁶⁾ trials. These studies contributed to the decision to include these four types of drug (antiplatelets, ACEIs, beta-blockers and statins) as class I or IIa drugs in the ACC/AHA/ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes⁽¹⁻⁴⁾.

There have, however, been few studies on the effectiveness of combining these agents. A study by Mukherjee⁽¹⁷⁾ in 1358 patients, using a similar methodology to ours, obtained similar results. There was a 90% risk reduction for score 4 vs. score 0, 83% for 3 vs. 0, 82% for 2 vs. 0, and 64% for 1 vs. 0, thus confirming the beneficial effect of combination medical therapy on mortality following acute coronary syndromes. Our study showed that combined drug therapy was independently associated with 30-day mortality after ACS, with a 77% reduction in risk of death for a combination of three or four drugs. The effect of drug associations appears to be synergistic. Other factors found to be linked to mortality were those already identified in many randomized studies and registries - diabetes, renal insufficiency and heart failure on

com o seu papel mais recentemente reforçado na doença coronária pelos estudos *Heart Outcome Prevention Evaluation* (HOPE) ⁽¹³⁾ e *European trial on Reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease* (EUROPA) ⁽¹⁴⁾ com ramipril e perindopril respectivamente, que demonstraram redução de eventos cardiovasculares em doentes de alto risco ou com doença coronária estabelecida.

Do mesmo modo, os bloqueadores beta-adrenérgicos contribuíram para uma redução da ocorrência de morte, enfarte não fatal e insuficiência cardíaca nos estudos *Carvedilol Post-Infarction Survival control in Left Ventricular Dysfunction* (CAPRICORN) ⁽¹⁵⁾ e *Cardiac Insufficiency Bisoprolol* (CIBIS) ⁽¹⁶⁾. Todos estes estudos contribuíram para a inclusão dos quatro agentes (anti-agregantes plaquetários, IECAs, bloqueadores beta e estatinas) como fármacos de classe I ou IIa nas recomendações do ACC / AHA / ESC para o tratamento das síndromas coronárias agudas ⁽¹⁻⁴⁾.

No entanto, existem poucos estudos de eficácia com a combinação destes agentes. Num trabalho de Mukherjee, ⁽¹⁷⁾ efectuado em 1358 doentes, utilizando uma metodologia idêntica à seguida por nós, obtiveram-se resultados idênticos. Ocorreu 90% de redução de risco para o *score* 4, 83% para o *score* 3, 82% para o *score* 2 e 64% para o *score* 1 (comparando com o *score* 0), confirmando assim o impacto da combinação de fármacos na ocorrência de morte após síndrome coronária aguda. No nosso estudo, demonstrámos que a combinação de fármacos se associa independentemente com a mortalidade aos 30 dias após síndrome coronária aguda, com uma redução de risco de mortalidade de 77% para a combinação de 3 ou 4 fármacos. O efeito das associações parece ser sinérgico. Os restantes factores relacionados com a ocorrência de mortalidade foram os já clinicamente definidos em múltiplos estudos aleatorizados e registos (diabetes *mellitus*, insuficiência renal e insuficiência cardíaca na admissão).

A escolha de uma população de doentes admitidos em 2002 prendeu-se com o facto de mais recentemente, se ter verificado uma melhoria significativa nas taxas de prescrição destes fármacos após síndrome coronária aguda, o que dificultaria a obtenção de um número adequado de doentes para os *scores* 1 e 2, de modo a permitir análise. Não foram considerados neste

admission.

The decision to choose a population of patients admitted during 2002 was related to the fact that there has been significant improvement in recent years in prescribing rates of these drugs after ACS, which would have made it more difficult to obtain a sufficient number of patients with score 1 or 2 for the purposes of our analysis. The study did not investigate the specific reasons that some of the drugs were not used, which might have proved interesting. Another limitation is the fact that it was a retrospective study; for example, we did not have complete information for all patients on their medication prior to hospitalization (for instance, use of aspirin), which might have been relevant for follow-up assessment. Another point is the fact that we were unable to verify whether the patients were still taking the same medication at 30 days as at the time of discharge, as the type of follow-up did not provide detailed information. This should be examined, but it would be unlikely to have any significant impact on the results given the 30-day follow-up of the study.

Our study and other surveys show that the best treatment strategies for ACS patients are not always followed and hence clinical results are not as good as they should be. Medicine is increasingly involved in measuring and improving the quality of health care. The constant quest for improvement is aimed at providing more consistent and better overall care, through greater application of evidence-based treatment, which leads to improved clinical outcomes.

Initially, the ACC/AHA developed clinical practice guidelines that summarize clinical evidence on best practice, while noting that clinical judgment is fundamental when adapting guidelines to the individual patient. Now, as a second step, it has established clinical performance mechanisms to quantify the care given and to assess its quality and improvements made ⁽¹⁸⁾. Traditionally, measures of hospital care are obtained through the retrospective collection of data. However, prospective evaluation can in itself contribute to the ongoing process of quality improvement. Appropriate tools should be used for data collection, developed in conjunction with the institution in order to obtain the records. Actions for specific clinical situations are then laid down, with strict adherence except in special

estudo quais os motivos específicos da não utilização de alguns destes agentes, o que poderia ter sido um ponto interessante a analisar. Algumas limitações deste estudo estão relacionadas com o facto de este ser retrospectivo. Assim não dispomos de informação completa para todos os doentes sobre a medicação prévia ao internamento (a utilização de ácido acetilsalicílico por exemplo), que poderia ser importante avaliar no seguimento. Outro aspecto também relacionado com as características do estudo tem a ver com o facto de não sabermos se aos 30 dias os doentes estariam ainda com a mesma medicação da alta (o tipo de contacto de seguimento não permitiu informação detalhada). Este aspecto seria importante de analisar, mas provavelmente não teria grande impacto num seguimento aos 30 dias como nós considerámos.

O nosso estudo e outros registos mostram que o melhor tratamento e estratégias para estes doentes nem sempre são seguidos, pelo que os resultados clínicos não são tão bons como o esperado. A medicina incide cada vez mais na quantificação e melhoria da qualidade dos cuidados de saúde. A melhoria continua de qualidade visa reduzir as variações e melhorar os cuidados globais, com elevados níveis de aderência a tratamentos baseados na evidência, associado a uma melhoria dos resultados clínicos.

O ACC/AHA desenvolveu numa primeira fase as recomendações para a prática clínica que sintetizam a evidência clínica para a melhor prática, não esquecendo contudo que o julgamento clínico é fundamental para adaptar estas recomendações a cada doente. Agora, numa segunda fase, passou à criação de mecanismos para quantificação e avaliação da qualidade e melhoria dos cuidados ⁽¹⁸⁾. Tradicionalmente, as medidas hospitalares são obtidas por colecta de dados retrospetivos. No entanto, a avaliação prospectiva é em si própria um processo contínuo de melhoria de qualidade. Para ajudar na recolha de dados, devem ser utilizadas ferramentas adequadas e desenvolvidas, de acordo com a instituição, para a obtenção de registos. Foram depois explicitadas as acções para situações clínicas específicas, para as quais a aderência deva ser generalizada em todos os casos (excepto em circunstâncias especiais). A equipa deverá, após colheita dos dados, rever a aderência a estas medidas de modo regular, verificar alterações e

circumstances. Following data collection, the team should regularly assess adherence to guidelines, note any departure from them, and adjust practice in order to improve treatment. This can thus be a way of identifying areas in need of improvement and of putting into practice the best available clinical evidence. One example is the implementation in Michigan hospitals of a continuous quality improvement initiative for percutaneous coronary intervention (PCI), which compared baseline results (in 1998) with outcomes following intervention (in 2002) ⁽¹⁹⁾. It found the program was associated with enhanced adherence to all the selected quality indicators, improved outcomes of PCI at follow-up and a reduction in practice variations.

In conclusion, patients with acute coronary syndromes are a significant population, and their high cardiovascular risk makes secondary prevention extremely important. Appropriate use of all the secondary prevention drugs available, together with lifestyle modification measures, improves survival. Nevertheless, most of these drugs are still not used appropriately, and so the ACC/AHA/ESC guidelines should be more widely implemented, possibly together with some form of internal audit, with a view to improving care.

ajustar as práticas às necessidades de melhoria de tratamento. Pode assim servir de veículo para identificar situações para melhorar e colocar em prática a mais forte evidência clínica. Um exemplo é o programa de implementação contínua de qualidade de intervenção coronária percutânea, aplicado a hospitais do Michigan, comparando resultados basais (em 1998) com os resultados finais após intervenção (em 2002)⁽¹⁹⁾. Verificou-se uma maior aderência a todos os indicadores de qualidade seleccionados, que se associou a uma melhoria dos resultados clínicos e redução de variabilidade de prática de intervenção coronária percutânea no seguimento.

Em conclusão, os doentes com síndrome coronária aguda constituem uma população significativa e cujo elevado risco cardiovascular torna a prevenção secundária muito importante.

Uma utilização rigorosa e completa de todos os fármacos de prevenção secundária disponíveis, em conjunto com outras medidas relacionadas com os estilos de vida, permite melhoria da sobrevivência. No entanto, a maioria dos agentes é ainda utilizado de forma pouco adequada, pelo que a implementação das recomendações do ACC / AHA / ESC deverá ser largamente difundida, com eventual recurso a medidas de auditoria interna com vista a melhoria dos cuidados.

Pedidos de separatas para:

Address for reprints:

ANA TIMÓTEO

Av. Miguel Torga, n° 27, Edifício C - 9ªA
1070-183 Lisboa

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

- 1 - Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC /AHA guidelines update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary article. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366-1374.
- 2 - Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC / AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC / AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 671-719.
- 3 - Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-1840.
- 4 - Van de Werf F, Ardissimo D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
- 5 - Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J* 2002; 23: 1190-1201.
- 6 - Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- 7 - Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. for the Cholesterol and Recurrent Events Study Investigators: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
- 8 - The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study group: Prevention of Cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
- 9 - MRC / BHF Heart Protection Study of Cholesterol Lowering with Simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- 10 - Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACLE study. A randomised controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-1718.
- 11 - Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT - LLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
- 12 - Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
- 13 - The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
- 14 - Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.
- 15 - The Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction Study Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-1390.
- 16 - The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
- 17 - Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, et al. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 109: 745-9.
- 18 - Krumholz HM, Anderson JL, Brooks NH, et al. ACC/AHA clinical performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the ACC/AHA Task Force on Performance Measures (ST-elevation and non-ST-Elevation Myocardial Infarction Performance Measures Writing Committee). *Circulation*. 2006; 113: 732-61.
- 19 - Mosarecci M, Rogers EK, Montoye C, et al. Association of a continuous quality improvement initiative with practice and outcome variations of contemporary percutaneous coronary interventions. *Circulation*. 2006; 113: 814-22.